

症例 ジアゾキサイド投与により改善した高インスリン血性低血糖症の1例

七條 光市¹⁾

梅本多嘉子¹⁾

杉本 真弓¹⁾

松浦 里¹⁾

東田 栄子¹⁾

a, citation and similar papers at core.ac.uk

brought to you by

1) 徳島赤十字病院 小児科

2) 徳島赤十字ひのみね総合療育センター 小児科

要 旨

7ヵ月の女児，5ヵ月時より数回の無熱性痙攣を繰り返していた．痙攣時の採血で低血糖が判明し，低血糖時のインスリン値が上昇していたことから，高インスリン血性低血糖症と診断した．血糖コントロールのため，経鼻胃管を留置し，低血糖時にブドウ糖注入を試みたがコントロール不良であった．低血糖改善のために多量のブドウ糖を負荷したことにより，反応性にインスリン過剰分泌を招きさらなる低血糖をきたしたと考えた．ジアゾキサイドの投与開始に伴い低血糖は改善した．患児は現在のところ，ジアゾキサイドの副作用と考えられる多毛が目立つ以外は，発達の遅れもなく経過は良好である．しかし，CK 値の上昇や最近の心エコー検査にて心筋肥大が認められていることから，稀な代謝異常症の存在が隠れている可能性もあるため，今後も注意深くフォローしていく必要がある．

キーワード：高インスリン血性低血糖症，ジアゾキサイド，クレアチンキナーゼ（CK），心筋肥大，短鎖3-ヒドロキシアシル-CoA デヒドロゲナーゼ（SCHAD）欠損症

はじめに

健常者における血糖値は，食事摂取の状況に影響されずに，常に70～140mg/dlという比較的狭い範囲に保たれている．低血糖の原因となる疾患は表1に示すように多岐にわたるため，血糖調節の機序を理解した上で，系統的に鑑別診断を行ない，正確な診断と適切な治療・再発予防を行う事が求められる¹⁾．今回我々は高インスリン血性低血糖症と診断し，ジアゾキサイ

ド投与により低血糖の改善を認めた症例を経験したので報告する．

症 例

症 例：7ヵ月，女児

主 訴：痙攣，低血糖

出生歴：在胎31週6日，1,230gで出生，Apgar 7/8．
双胎第2子．

既往歴：出生時 RDS にて人工呼吸器管理．日齢65で退院．軽度の ASD あり．5ヵ月時より無熱性痙攣を数回繰り返しており，脳波検査や頭部 MRI 検査など施行しフォローしていた．7ヵ月時の頭部 MRI 検査にて脳の萎縮，髄鞘化の遅れを指摘されていた（図1）．

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：平成19年8月6日朝6時にミルク130ml 哺乳したあと，10時30分頃に自宅でうつ伏せで寝ているところを母が起こそうとして仰臥位にしたところ，突然全身強直間代性痙攣が5分間出現した．目はうつろでチアノーゼは認めなかった．近医受診し，受診時は普段と変わりがなかったが，血糖値22mg/dl と低血糖を認めたため，20%ブドウ糖20ml 静注後，当院に紹介

表1 低血糖の原因となる疾患

- | |
|---|
| 1. グルコース・インスリンバランスの破綻
例) 高インスリン血性低血糖症 |
| 2. グリコーゲン代謝異常
例) 糖原病 |
| 3. 糖新生異常
例) ケトン性低血糖，フルクトース-1，6-ビスフォスファターゼ欠損症 |
| 4. 脂肪酸代謝異常
例) 短鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症，全身性カルニチン欠乏 |

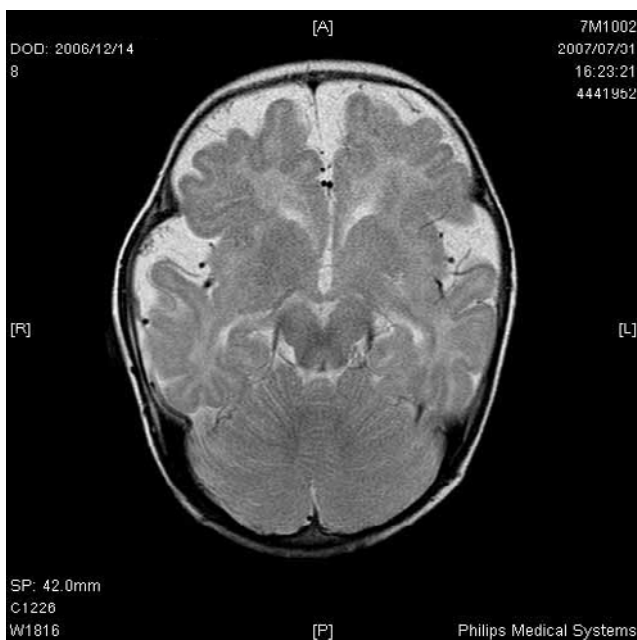


図1 頭部MRI
脳の萎縮，髄鞘化の遅れがみられる

となった。

現 症：体重6.2kg，体温37.3℃，意識清明，身体所見に特記すべき異常なし．当院受診時血糖値58mg/dl.

検査成績：近医受診時に採血した血液検査結果と来院時尿検査結果を表2に示す．入院後に施行した各種検査結果を表3に示す．

経 過：離乳食やミルク前の血糖値測定を行なったところ，やはり食前の低血糖が存在しており，空腹時の低血糖が継続したため8月9日より経鼻胃管チューブ

表2

〈血液検査(近医低血糖時採血分)〉		〈尿検査(来院時)〉	
WBC	11800 / μ l	尿比重	1.004
Hb	12.7 g/dl	尿PH	6.0
Plt	32.2×10^4 / μ l	尿蛋白	(-)
AST	52 U/L	尿糖	(4+)
ALT	32 U/L	尿ケトン体	(-)
ALP	698 U/L	尿潜血	(-)
LDH	423 U/L	尿白血球	(+-)
CK	392 U/L		
アンモニア	144 μ g/dl		
BUN	9 mg/dl		
Cr	0.24 mg/dl		
血糖	18 mg/dl		
Na	138 mEq/l		
K	5.0 mEq/l		
Cl	108 mEq/l		
CRP	0.01 mg/dl		
インスリン	3.7 μ U/ml		

を留置し，定期的に20%ブドウ糖20ml 4時間毎に補充を試みた．しかし，血糖コントロール不良で，8月12日夕方18時に低血糖による眼振と四肢の間代性痙攣あり．8月13日にはブドウ糖を増量して，表4に示すスケジュールにて管理することとしたが，19日16時20分頃に血糖値15mg/dlに低下し，再度全身間代性痙攣を認めた．夕方の低血糖が目立つことから14時の50%ブドウ糖8mlを12mlに，16時のミルク摂取不良時の50%ブドウ糖5mlを10mlに増量したが，あまり低血糖の改善なかった．糖原病を疑い，25日より糖原病治療用特殊ミルクを摂取開始したが，特に低血糖の改

表3

〈内分泌学的検査〉		〈血液ガス(静脈血)〉		〈CK アイソザイム〉	
TSH	2.2 μ IU/m	pH	7.337	BB	1 %
fT ₃	3.3 pg/ml	pCO ₂	53.8	MB	4 %
fT ₄	0.9 ng/dl	pO ₂	19.1	MM	95 %
コルチゾール	18.8 μ g/dl	Na	143.0 mmol/l	〈アシルカルニチン分析〉 OHC4アシルカルニチン， C5DCアシルカルニチンが 軽度増加	
GH	0.69 ng/ml	K	4.99 mmol/l		
ACTH	59.1 pg/ml	Cl	108 mmol/l	〈尿有機酸分析〉 病的な有機酸は認めない	
〈代謝学的検査〉		Ca	1.39 mmol/l		
静脈アセト酢酸	102 μ mol/L	Glucose	22 mg/dl		
静脈3-ヒドロキシ酪酸	255 μ mol/L	HCO ₃ act	22.8 mmol/l		
静脈総ケトン体	357 μ mol/L	BE(vt)	-2.1 mmol/l		
乳酸	15.8 mg/dl	AnGap	17.2 mmol/l		
ピルビン酸	0.80 mg/dl				

表4 低血糖補充スケジュール（8月13日）

1時	20%ブドウ糖20ml（チューブ）
4時	20%ブドウ糖20ml（チューブ）
6時	ミルク経口，摂取可能なだけ
8時	離乳食，摂取可能なだけ
10時	20%ブドウ糖20ml（経口かチューブ）
12時	ミルク経口
15時	20%ブドウ糖20ml（経口かチューブ）
16時	ミルク経口
18時	離乳食
20時	20%ブドウ糖20ml（経口かチューブ）
23時	ミルク経口
・ミルク経口摂取が70ml/回未満の時には50%ブドウ糖5mlチューブより投与	

善なく28日に中止した。ブドウ糖負荷によっても夕方の低血糖が改善なく，過剰なブドウ糖負荷が，急激なインスリン分泌を惹起してさらに低血糖を引き起こす悪循環に至っていると判断し，29日から30日にかけての夜中にはブドウ糖投与行なわなかったが，著明な低血糖は来たさなかった。30日，31日にはブドウ糖の頻回投与を行なったが，低血糖の出現が頻発した。9月1日より再度点滴挿入し，5%ブドウ糖20ml/hで点滴開始した。低血糖時の血糖補正は側管から20%ブドウ糖8ml注入にて行なうこととした。点滴開始後は血糖値安定をみせたが，やはり2日の16時に血糖値23mg/dlと低値を示した。3日よりジアゾキサイド75mg/day（12mg/kg）で開始した。開始後血糖値の上昇を速やかに認めた。4日には点滴を5%ブドウ糖15ml/hに減量した。5日には点滴閉塞したが，血糖値の上昇を認めていたため，点滴抜去した。7日朝に嘔吐あり，朝の離乳食が十分摂取できなかったため，12時に血糖値35mg/dlと低血糖を示したことがあったが，それ以外は低血糖はみられなかった。10日には内服開始後1週間となったが，血糖値は安定していた。食欲低下など副作用と考えられる作用もみられたため，11日よりジアゾキサイド60mg/day（9.4mg/kg/day）へと減量した。その後も血糖値は安定し経過した。18日の朝より発熱を認めたが，血液検査では炎症反応も軽度でウイルス感染に伴う発熱と予想された。20日には解熱し，血糖値の低下も認めなかったため，同日退院し，外来フォローとなった。9月25日の外来受診時にジアゾキサイドの副作用と考えられる多毛の出現を認めた。また，10月11日の心エコー検査にて

ASDの心負荷所見は目立たないが，心筋肥大が確認された。11月29日現在，外来フォロー中であり，ジアゾキサイド（8.8mg/kg/day）内服継続にて血糖値は安定しており，副作用と思われる多毛が目立つ以外は経過良好である。

考 察

高インスリン血性低血糖症は，ブドウ糖に対するインスリン分泌調節機構が破綻しているために，低血糖にもかかわらず膵β細胞におけるインスリン分泌が抑制されずに低血糖が遷延してしまう疾患の総称であり，新生児・乳児期の持続性低血糖症の要因としては最も頻度が高い。インスリンによりケトン体の産生が抑制されるため，神経細胞のエネルギーが枯渇し，他の低血糖症と比較しても特に神経学的後遺症を残しやすいため，早期発見・治療が必要である²⁾。高インスリン血性低血糖症の診断基準を表5に示す³⁾。今回の症例では入院時に近医採血分の血液検査で血糖18mg/dlの時のインスリンが3.7μU/mlであり，i)を満たしたため，高インスリン血性低血糖症と診断した。治療は低血糖症に対する緊急治療およびインスリン過剰分泌に対する治療が必要である。緊急治療に関しては初期投与としてグルコース0.1～0.2g/kg（20%グルコース0.5～1ml/kg）の静脈内投与を行い，その後，経口摂取が安定するまでは血糖値を70～75mg/dl以上を維持できるように，グルコース3～5mg/kg/minの持続投与が必要である⁴⁾。インスリン過剰分泌に対する治療の第一選択薬はジアゾキサイドである。ジアゾキサイドはベンゾチアジン誘導体の一種で膵β細胞上のATP依存性Kチャネルを開き，インスリン分泌を抑制する。投与量は新生児から乳幼児

表5 高インスリン血症性低血糖症の診断基準

- 低血糖時における検査
 - i) インスリン >2～5 μIU/mL
 - ii) 遊離脂肪酸 < 1.5 mmol/L
 - iii) βヒドロキシ酪酸 < 2.0 mmol/L
 - i)～iii)のうちいずれかひとつ以上を認めた際，高インスリン血症性低血糖症と診断可能。
- 血糖を正常に保つグルコース静注量 > 6～8 mg/kg/min

で8~15mg/kg/dayを、児童では3~8mg/kg/dayを2~3分割で投与する。副作用としては多毛、浮腫が多く、その他、嘔気、電解質異常などが報告されている⁵⁾。本症例では内服開始により速やかな血糖値の安定が得られた。今回の症例での問題点として、①点滴を留置せず、経鼻胃管からのブドウ糖注入を行なったこと②低血糖をきたす疾患の鑑別③経過中CK値の上昇④頭部MRI検査での脳の髄鞘化の遅れ⑤今後のフォローアップの必要性が挙げられる。①に関しては、持続点滴による患児の日常活動制限負担の軽減を狙ったものであったが、注入1回量が0.6g/kg、多いときでは1g/kg近くものブドウ糖を注入していたため、反応性のインスリン過剰分泌による低血糖をきたしていたと考えられた。また、胃管からの注入でもチューブの位置が深すぎて十二指腸に到達した場合にはダンピング症候群様反応で低血糖発作を起こすことがあるため⁶⁾、経管栄養時には低血糖の合併を認識しておく必要がある⁷⁾。投与ブドウ糖量と速度を正確に把握するには経静脈路による管理が必要であると考えられる。②低血糖の基礎疾患を特定するためには、低血糖の症状を呈している最中に適切な臨床検査が施行されなければ、数多くの疾患の診断を見逃してしまう事になる。重篤な低血糖に対しブドウ糖を投与して治療することは何よりも優先されるが、厳密に鑑別を進めるには負荷試験が考慮される⁸⁾。ただ、高インスリン血性低血糖症の場合は検査そのものによる危険性をともなうため、確定診断のための負荷試験は通常行なわないとされており⁵⁾、ジアゾキサイド投与により血糖コントロールが安定していたことから今回は負荷試験の施行は見送った。血液・尿のアミノ酸分析と有機酸分析を外注検査したが、他の検査も外注検査が多く、結果がそろそろまでに時間を要する点も低血糖症鑑別の際の特徴であるといえる。③入院中に血液検査にてCK値の上昇(392~794U/L)がみられた。低血糖が心筋や骨格筋にダメージを与えることがウサギの実験により示唆されており⁹⁾、本症が低血糖に伴うCK上昇なのか、それとも他の原因によるものなのか、今後も経過を追っていく必要があると考えている。④脳は出生後1年間で最も速く成長し、グルコース代謝回転の比較的大きな部分が脳代謝のために用いられるので、乳児が持続性または反復性の低血糖症に陥ると脳の発達と機能が遅滞することがあるとされている¹⁰⁾。頭部MRI検査の所見は日常的に低血糖が存在していたこ

とを強く示唆するものであった。患児は生後11ヵ月現在でつかまり立ちが可能であり、現在のところ明らかな発達障害を認めていないが、今後も頭部MRIの再検査と、発達のフォローアップが必要であると考えられる。⑤今回の症例は高インスリン血性低血糖症を来したが、最近の心エコー検査にて心筋肥大を呈していること、疾患特異的ではないもののアシルカルニチン分析でOHC4アシルカルニチン、C5DCアシルカルニチンが軽度増加していることなどから、基礎疾患として短鎖3-ヒドロキシアシル-CoAデヒドロゲナーゼ(SCHAD)欠損症などの稀な脂肪酸代謝異常症が存在している可能性も否定できない。SCHAD欠損症は世界で7例報告されており、日本では2002年の時点で報告例がないとされている¹¹⁾。予後は、突然死や急性の代謝不全を繰り返し起こす症例がみられ、7例中4例に死亡を認めており、今後も患児を定期的にフォローアップし、症状の早期発見に努め、経過を見守っていくことが重要である。なお、ジアゾキサイドは現在のところ本邦では未承認薬のため、早期承認されることを期待したい。

文 献

- 1) 小林弘典, 虫本雄一, 山口清次: 低血糖の病態・原因. 小児科診療 68:1805-1811, 2005
- 2) 宮本茂樹: 高インスリン血症性低血糖症. 小児内科 38:182-183, 2006
- 3) 長谷川奉延, 田中敏章, 神崎 晋, 他: 高インスリン血性低血糖症の診断と治療ガイドライン. 日小児会誌 110:1472-1474, 2005
- 4) 井沢雅子, 長谷川行洋: 低血糖時の緊急治療・糖投与, 低血糖予防方法. 小児科診療 68:1839-1845, 2005
- 5) 村上真理, 虫明聡太郎, 大藺恵一: 高インスリン血症をとともなう低血糖の内科的診断・治療, 内視鏡あるいはカテーテルを用いた部位診断/外科的治療. 小児科診療 68:1882-1886, 2005
- 6) Allen DB: Postprandial hypoglycemia resulting from nasogastric tube malposition. Pediatrics 81, 582-584, 1988
- 7) 山下裕子, 玉井友治, 岩松浩子, 他: 経腸栄養により低血糖を来した1例. 大分病医誌 32: 64-66, 2003

- 8) 窪田 満：低血糖鑑別のための負荷試験. 小児内科 38:1321-1325, 2006
- 9) Zhong-Li Jiang, Taku Harada, Masahiro Kohzuki et al: Plasma Enzymic Changes in Insulin-Induced Hypoglycemia in Experimental Rabbits. Tohoku J Exp Med 179:219-222, 1996
- 10) Mark A. Sperling: 低血糖症. ネルソン小児科学 17: p521-534, エルゼビア・ジャパン, 2005
- 11) 木村正彦, 山口清次: 短鎖3-ヒドロキシアル- CoA デヒドロゲナーゼ欠損症. Nippon Rinsho 60(Suppl 4): 734-737, 2002

A Case with Hyperinsulinemic Hypoglycemia Responding to Diazoxide Therapy

Koichi SHICHIJO¹⁾, Takako UMEMOTO¹⁾, Mayumi SUGIMOTO¹⁾, Sato MATSUURA¹⁾, Eiko TODA¹⁾, Tsutomu WATANABE¹⁾, Tadanori NAKATSU¹⁾, Tetsuya YOSHIDA¹⁾, Etsuo NAITO²⁾

1) Division of Pediatrics, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Pediatrics, Tokushima Red Cross Hinomine Medical and Rehabilitation Center

The patient was a 7-month-old girl. She had developed non-febrile convulsion several times since age 5 months. Test of the blood, collected during convulsion, revealed hypoglycemia. This finding and the elevation of insulin level in the presence low blood glucose level allowed a diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia. In an attempt of controlling blood glucose, a nasogastric tube was inserted and glucose solution was infused through the tube during episodes of hypoglycemia. Despite this attempt, blood glucose remained poorly controlled. At that time, we considered that massive glucose load for the purpose of alleviating hypoglycemia induced reactive excessive secretion of insulin, leading to aggravation of hypoglycemia. However, after diazoxide therapy was started, hypoglycemia alleviated. The child has been following a favorable course, showing no delay in growth and development, although pilosis (an adverse reaction to diazoxide) is marked. However, since CK is higher than normal and echocardiography revealed myocardial hypertrophy, we cannot rule out that some rare metabolic abnormality underlies. We will follow this case carefully.

Key words: hyperinsulinemic hypoglycemia, diazoxide, creatine kinase (CK), myocardial hypertrophy, short chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 13:60-64, 2008
